

学位授与番号	医博甲第1338号
学位授与年月日	平成11年3月25日
氏名	臧 小 萍
学位論文題目	Behavioral abnormalities and apoptotic changes in neurons in mice brain following a single administration of allylnitrile
論文審査委員	主 査 教 授 荻 野 景 規
	副 査 教 授 加 藤 聖
	教 授 東 田 陽 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

ニトリル類は合成繊維，合成樹脂，接着剤，グルタミン酸合成などの原料として広く工業的に使用されているが，一方で人間や実験動物の中枢・末梢に幅広い障害を引き起こす環境汚染物質であることも知られている。近年，アリルニトリルが不可逆性の行動異常をもたらすことが示されたが，その発症・症状の固定化の詳細なメカニズムは不明のままである。本研究では，縫線核から広範囲に投射するセロトニン系が基底核－運動系と辺縁系を含む多くの領域に阻害的影響を及ぼすことに注目しながら，神経病理学的変化の関与を検討した。結果は以下のように要約される。

1. アリルニトリル投与（0，63，84，112mg/kg，経口）マウスは投与2日以降に回転，後方歩行，頸の前後運動，正向反射の変化の行動異常を示した。重篤度を点数化して評価したところ，有意の量反応関係が認められた。アリルニトリルは運動量の増加をもたらすが，この運動量の定量的評価は有意の量反応関係を示した。
2. ヘマトキシリン・エオジン染色では大脳皮質，視床下部，海馬CA1，歯状回及び縫線核に，9日目に投与量に依存した細胞質のエオジン濃縮と小空洞化，細胞体の萎縮及び核濃縮などの変化が認められた。いずれの部位でも，観察期間を通じて抗-GFAP免疫陽性細胞は認められず，グリオシスの進展は認められなかった。
3. アポトーシスの関与をカスケードの終段階に近い活性型CPP32（caspase-3）の免疫染色によって検出すると，63mg/kg群・2日目で既に内側手綱核，縫線核群，海馬CA1で主に核が陽性となった。いずれの投与群でも，60日目には外側手綱核を除き陽性となった。
4. 海馬CA1及び内側手綱核の神経細胞は全ての投与群の2日目でterminaldeoxynucleotidyl transferase mediated dUTP-biotin nick end labeling（TUNEL）陽性であった。
5. Hoechst33258染色にて核の断片化を検討すると，内側手綱核と縫線核では全体が陽性となる細胞，クロマチン濃縮や萎縮の認められる細胞が散見された。

以上の研究は，アリルニトリルがもたらす行動異常に内側手綱核と縫線核でのアポトーシスが関与することを明らかにした点で，ニトリル毒性研究に寄与する成果と評価された。